

●症 例

多量の黒色胸水で発見された悪性黒色腫の1例

宇佐川佑子^a 水之江俊治^b 藤田 直子^a
 梅木 健二^c 山崎 透^b 門田 淳一^c

要旨：症例は41歳，女性。咳嗽と呼吸困難を主訴に受診し胸部X線写真，造影CTで右多量胸水を認めた。胸腔ドレーンを挿入したところ胸水は褐色～黒色で，細胞診で微細な褐色顆粒を含む軽度の異型性を示す細胞が多数検鏡され，免疫染色の結果から悪性黒色腫と診断された。全身検索では多発性に転移を認め化学療法が施行された。悪性黒色腫は通常皮膚病変から診断されることが多く，多量胸水とそれによる呼吸器症状から発見される症例はまれである。黒色の胸水を呈する場合は悪性黒色腫も念頭に置き，皮膚病変の検索も含めた精査を考慮する必要がある。

キーワード：悪性黒色腫，黒色胸水，免疫組織染色

Malignant melanoma, Black pleural effusion, Immunohistochemistry

緒 言

悪性黒色腫はメラノサイトの悪性腫瘍で，高齢化や紫外線の影響により近年世界的に増加傾向にある。皮膚だけでなく，眼窩や鼻粘膜などメラノサイトの存在する臓器に発生しうる。早期発見かつ外科的切除が望ましいが，リンパ行性，血行性に転移しやすい予後不良な疾患である。悪性黒色腫の経過中に胸腔内転移をきたすことは比較的多く経験されるが¹⁾，大量の胸水が契機となって発見される悪性黒色腫はまれである。

今回我々は，呼吸器症状で受診し，胸水貯留から悪性黒色腫と診断した1例を経験したので，若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：41歳，女性。
 主訴：咳嗽，呼吸困難。
 既往歴：特記事項なし。
 家族歴：特記事項なし。
 職業歴：主婦。

生活歴：喫煙20本/日×21年（現喫煙者）。

現病歴：2010年5月頃より咳嗽，呼吸困難が出現し近医を受診した。気管支喘息と診断され，吸入ステロイドで治療されたが症状の改善を認めず，呼吸困難が進行したため6月に別の医院を受診した。胸部X線写真で右肺野に多量の胸水貯留を認め，低酸素血症も呈しており精査加療目的で当科へ紹介入院となった。

入院時現症：身長160cm，体重91.2kg，体温36.7℃，血圧141/91mmHg，脈拍125回/min・整。経皮的動脈血酸素飽和度82%（室内気），眼瞼結膜に貧血なし。両側腋窩リンパ節を触知した。左乳房外側に半小豆大の境界不明瞭な淡褐色斑とその皮下に腫瘤を触知した。胸部聴診上は心音に異常なく，右呼吸音は低下していた。腹部および神経学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見（表1）：LDHが331IU/Lと上昇していた。また尿酸（UA）とC反応性蛋白（CRP）の軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーはCA125が198.1U/mlと上昇していた。

入院時胸部X線写真（図1）：右胸腔内に多量の胸水を認め，縦隔が左方へ偏位していた。

胸腹部造影CT（図2）：胸腔穿刺後のため右胸水は減少し，両肺には数ミリメートルから3cmまでの結節を多数認めた。また胸膜播腫を考える右胸膜肥厚を認めた。心膜にも右房表面で肥厚を認め心膜播種の所見であった。また左乳房に3cm大の腫瘤性病変，腋窩リンパ節，縦隔リンパ節の腫大を認めた。腹部では胃，左副腎，右腎にも腫瘤を認め，腹部大動脈～腸骨動脈周囲のリンパ節も腫大していた。鼠径部や腹部皮下脂肪織内に

連絡先：宇佐川 佑子
 〒874-8585 大分県別府市大字鶴見4333

^a大分県厚生連鶴見病院呼吸器内科

^b大分県立病院呼吸器内科

^c大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

(E-mail: usagawa@oita-u.ac.jp)

(Received 14 Jan 2015/Accepted 18 May 2015)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	8,240/ μ l	TP	6.4 g/dl	CEA	1.5 ng/ml
Neutro	75.70%	Alb	1.5 g/dl	CYFRA	<1.0 ng/ml
Lymph	16.10%	T-bil	0.4 mg/dl	CA125	<u>198.1 U/ml</u>
Mono	5.70%	AST	15 U/L	CA15-3	4.7 U/ml
Eosino	1.40%	ALT	14 U/L		
RBC	547×10^3 / μ l	LDH	<u>331 U/L</u>	Pleural fluid	
Hb	15.1 g/dl	ALP	215 U/L	Color	blackish brown
Ht	46.80%	BUN	11.4 mg/dl	Specific gravity	1.028
Plt	43.5×10^3 / μ l	Cr	0.86 mg/dl	Cell count	<u>1,210</u>
		Na	139 mmol/L		(Poly 45%, Mono 55%)
Serology		K	4.3 mmol/L	LDH	<u>634 U/L</u>
CRP	<u>1.78 mg/dl</u>	Cl	103 mmol/L	TP	3.7 g/dl
		UA	<u>7.1 mg/dl</u>	Glu	156 mg/dl
				CEA	0.7 ng/ml
				CA125	<u>1,849.3 ng/ml</u>
				CA15-3	2.6 U/ml



図 1 入院時胸部 X 線写真. 右胸水貯留と縦隔の左方偏位を認めた.



図 3 胸水. 褐色～黒色の胸水で, 黒色の沈殿物を認めた.



図 2 胸部造影 CT (胸腔穿刺後). 縦隔, 右肺門リンパ節腫大, 左乳房に 3 cm 弱の腫瘤を認める. 右乳房にも転移を疑う結節を認める.

も転移を疑う多数の結節影を認めた.

臨床経過: 入院後直ちに胸腔ドレーンを挿入した. 胸水の外観は褐色～黒色で, 一部黒色の浮遊物も認めた (図 3). 胸水中の細胞数は増加し, また LDH, CA125 が上昇していた (表 1). 胸水細胞診では, リンパ球や好中球を背景に小型で均一な褐色顆粒を有する円形細胞を多数認めた. 胸水のセルブロックを作製し, hematoxylin-

eosin 染色では微細な褐色顆粒を含む軽度の異型性を示す細胞を多く認め (図 4), 免疫染色では S-100 陽性, HMB45 が陽性であった. また褐色顆粒は Fontana-Masson 染色でメラニン顆粒であることが判明し, 悪性黒色腫と診断した. 血液検査では悪性黒色腫の腫瘍マーカーである 5-S-CD が 990.3 nmol/L (正常 1.5~8.0 nmol/L) と上昇していた. 左乳房の皮下腫瘤については乳癌の可能性も考えられたため経皮的生検を行ったが, 褐色の色素を含む異型細胞が浸潤増殖しており, 胸水中にみられた細胞と極似していたためこちらについても悪性黒色腫と診断した. 皮膚科で全身の皮膚検索を行ったところ, 後頭部に表面は淡青褐色の示指頭大の弾性軟な皮下腫瘤を認め, 乳房もしくは頭部の病変が原発巣である可能性が示唆された. 悪性黒色腫の治療のため皮膚科に転院しダカルバジン (dacarbazine), ニムスチン (nimustine),

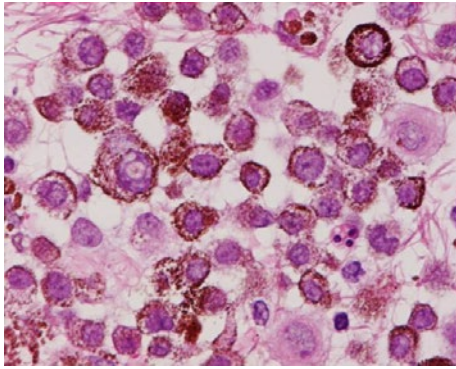


図4 胸水セルブロック. 褐色顆粒を含む軽度の異型性を示す細胞を多く認めた.

シスプラチン (cisplatin), タモキシフェン (tamoxifen) による Dac-Tam 療法で化学療法を開始された. しかしその後も胸腔ドレーンより 500~700 ml/日の排液ありピシバニール® (Picibanil®) (10 KE) を用い胸膜癒着術を1回施行した. 排液が 100 ml/日以下と減少したためドレーン抜去し在宅酸素療法導入のうえ自宅退院となったが, 1週間後に呼吸苦や倦怠感が増悪し再入院となった. 再入院時には胸水は再度増加していたが, 被包化しており胸腔穿刺を数回行うも排液は困難だった. 全身状態不良のため緩和治療を行うこととなり, 当科初診から約3カ月後死亡した.

考 察

悪性黒色腫は悪性度の高い予後不良の疾患であり, 我が国では年間 2,000 例前後発生するといわれている²⁾. 肺, 肝臓, 脳や消化管など多くの臓器に転移を起し³⁾, 胸腔内転移も多く経験される. 悪性黒色腫の 16.3% で胸腔内への転移を生じ, そのうち肺結節を呈するものが 61.5%, 縦隔リンパ節腫大が 7%, 胸水貯留が 2%, 骨溶解が 0.8%, 胸膜外腫瘍が 0.8%, またそれらの複合した病変を呈するものが 28% を占めると報告されている¹⁾. このように悪性黒色腫の経過中に胸腔内転移を起こすことは多いと思われるが, 本例のように呼吸器症状から悪性黒色腫の診断に至るといふ報告は比較的少ない. Honda らによると日本国内で報告された転移病巣を契機に発見された悪性黒色腫 46 例のうち, 32 例 (69.6%) がリンパ節転移から発見され, 肺転移が 3 例, 胸壁への転移が 1 例であり, 胸水から発見された例はなかった⁴⁾. Chen らの報告では, 胸水貯留を呈した 20 例中 1 人を除いて胸水量は比較的少なく¹⁾, Webb らも, 胸郭内転移を有する 65 症例中 10 例では胸部 X 線撮影で胸水貯留を確認できたが, ほとんどの症例で胸水量は量が少なく治療や生存に影響を与えなかったと報告しており⁵⁾, 悪性黒色

腫に伴って胸水が出現した場合, 本例のように低酸素血症を呈するような多量胸水はまれであるため, 胸水が発見の契機となりにくいといえる.

癌性胸水を呈する原病巣は肺癌, 乳癌, リンパ腫, 卵巣癌の頻度が高く⁶⁾, 本例でも左乳房に皮下腫瘤を認めていたため当初は乳癌の胸腔内転移を疑っていた. しかし胸水の色調が褐色~黒色で一部黒色の浮遊物も存在し, 通常よく遭遇する肺癌や乳癌の癌性胸水とは異なる外観を呈していたことが特徴的であった. 黒色胸水は細菌感染や真菌感染, 出血⁷⁾, 悪性黒色腫によるものなどが報告されており⁸⁾⁹⁾, 胸腔穿刺で黒色の胸水を認めた場合には, 上記の疾患を含めた鑑別診断を行う必要がある.

治療については, 遠隔転移を伴う進行期の悪性黒色腫に対して現時点ではダカルバジン単剤が化学療法の標準となっている. しかしその奏効率は 20% 程度であり, さまざまな多剤併用療法も試みられているがいまだ有効な治療法に乏しい¹⁰⁾. また転移の場所によっても予後が異なるとされ, Barth らは遠隔転移のある 1,521 名の悪性黒色腫症例の検討で, 各転移臓器における生存期間中央値と 5 年生存率は皮膚やリンパ節, 消化管が 12.5 カ月, 14%, 肺が 8.3 カ月, 4%, 肝臓や脳, 骨が 4.4 カ月, 3.3% と報告している¹¹⁾. 胸郭内転移のなかでも転移巣が単結節のみである場合は比較的予後が良好で¹⁾, 転移巣の外科的切除により良好な予後を得たという報告もある¹²⁾¹³⁾. そのため遠隔転移が単発で根治的切除が可能な場合は, 外科的切除も考慮されている. 本例は診断時に胸膜播種や胸水貯留があり, 他臓器にも多数の転移をきたしていたため外科的治療の適応になく, ダカルバジンを使用した全身化学療法を施行したが効果は乏しく約 3 カ月後に死亡した.

悪性黒色腫は濃淡混じる色調や, 辺縁不整で短期間に増大する特徴的な皮疹で知られるが, 原発巣でなく転移巣から発見される場合がある. 呼吸器領域においては肺結節影が最多であり, 胸水を伴う場合は少量であることが多いが本例のように多量胸水を呈する場合もある. 悪性腫瘍による胸水貯留を疑い, 黒色胸水を呈した場合は皮膚病変の有無を確認し, 疑わしい病変があれば悪性黒色腫も鑑別にあげて精査する必要があると考えられた.

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) Chen JT, et al. Metastatic melanoma in the thorax: report of 130 patients. AJR Am J Roentgenol 1981; 137: 293-8.

- 2) 石原和之. 皮膚科悪性腫瘍の治療の進歩 発生頻度増加の要因. 癌と化療 2006; 33: 1380-5.
- 3) Gupta TD, et al. Metastatic melanoma. A clinico-pathological study. Cancer 1964; 17: 1323-39.
- 4) Honda S, et al. Six cases of metastatic malignant melanoma with apparently occult primary lesions. J Dermatol 2001; 28: 265-71.
- 5) Webb WR, et al. Thoracic metastases in malignant melanoma: A radiographic survey of 65 patients. Chest 1977; 71: 176-81.
- 6) Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. Eur Respir J 1997; 10: 1907-13.
- 7) Rojas-Solano JR, et al. Black pleural fluid. Arch Bronconeumol 2009; 45: 103-4.
- 8) Liao WC, et al. Black pleural effusion in melanoma. CMAJ 2010; 18: 182.
- 9) Mohan KM, et al. Unusual thoracic manifestation of metastatic malignant melanoma. Lung India 2010; 27: 96-8.
- 10) 斎田俊明, 他. 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン. 日皮会誌 2007; 117: 1855-925.
- 11) Barth A, et al. Prognostic factors in 1521 melanoma patients with distant metastasis. J Am Coll Surg 1996; 181: 193-201.
- 12) Petersen RP, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133: 104-10.
- 13) Harpole DH Jr, et al. Analysis of 945 cases of pulmonary metastatic melanoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103: 743-50

Abstract

A case of malignant melanoma detected by a massive black pleural effusion

Yuko Usagawa^a, Shunji Mizunoe^b, Naoko Fujita^a, Kenji Umeki^c,
Toru Yamasaki^b and Jun-ichi Kadota^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Oita Kouseiren Tsurumi Hospital

^bRespiratory Medicine, Oita Prefectural Hospital

^cDepartment of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine

A 41-year-old woman was admitted to our hospital for evaluation of persistent cough and dyspnea. Chest X-ray and CT scan showed a right massive pleural effusion. Diagnostic thoracentesis was performed and revealed a black pleural effusion, and its cytologic and histologic examinations showed malignant cells containing variable amounts of melanin pigment in their cytoplasm. A diagnosis of malignant melanoma with pleural metastasis was made. The effusion was drained by tube thoracostomy and chemotherapy started because of multiple metastases found by systemic evaluation, although it was ineffective. Massive pleural effusion is an infrequent presentation of metastatic malignant melanoma. Moreover, respiratory symptoms, such as the initial clinical manifestation, are rare. And even if unusual, malignant melanoma should be taken into account in the presence of a black pleural effusion.